

**Untersuchungen zur Therapie der hepatischen Porphyrie
(Porphyria cutanea tarda)
durch Eisenentzug mit Desferrioxamin**

von

Albert Hünewaldt
aus Frankfurt am Main

1968

Aus der Medizinischen Klinik
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. L. Demling

UNTERSUCHUNGEN ZUR THERAPIE DER HEPATISCHEN
PORPHYRIE (PORPHYRIA CUTANEA TARDA) DURCH
EISENENTZUG MIT DESFERRIOXAMIN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

Albert Hünewaldt
aus Frankfurt am Main

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. A. Kröncke

Referent: Professor Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Dezember 1968

E i n l e i t u n g :

Die Porphyria cutanea tarda, die sog. chronische hepatische Porphyrie des Erwachsenen, ist eine relativ seltene Erkrankung, die in den letzten Jahren aber immer häufiger zur Beobachtung kommt. Da im Vordergrund der klinischen Beschwerden die Hautsymptome stehen, wurde sie zunächst von Dermatologen beschrieben. An der Haut treten Blasenbildungen, leichte Verletzbarkeit, Narbenbildungen, Pigmentverschiebungen und lokale Hypertrichose auf (22).

Im Mittelpunkt der P a t h o g e n e s e steht eine Hämsynthesestörung (5, 40). Die Kranken scheiden große Mengen an Uro- und Koproporphyrinen im Harn aus, dagegen keine Porphyrinvorstufen wie Porphobilinogen und Deltaaminolävulinsäure. Der Harn kann rötlich verfärbt sein. In der Regel überwiegen die Uroporphyrine. WATSON konnte nachweisen, daß es bei den Kranken zu einer Anreicherung von Porphyrinen in der Leber kommt (39). Er zeigte damit, daß die Leber wichtigstes betroffenes Organ ist und trennte die Krankheit von den erythropoetischen Formen der Krankheit ab. Seine Beobachtungen wurden inzwischen vielfach bestätigt (1, 7, 24, 41, 44). Die Porphyrinanreicherung in der Leber geht mit morphologischen Veränderungen des Leberparenchyms einher, die sich auffallenderweise häufig nicht durch pathologische Funktionsteste zu erkennen geben (27). Unbehandelt entwickelt sich nach Jahren das Vollbild einer Lebercirrhose. Der histologische Befund an der Leber ist uneinheitlich. Art wie Ausmaß haben keine direkte Beziehung zur Höhe der Porphyrinausscheidung im Harn. Bei hohen

Porphyrinwerten im Harn braucht oft nur eine mäßige Fibrose besonders in den Initialstadien der Krankheit zu bestehen. Typische histologische Befunde sind außerdem Verfettung, Siderose, chronische Hepatitis und Lebercirrhose.

Eine Reihe klinischer Befunde bei Kranken mit Porphyria cutanea tarda läßt auffallende Beziehungen zur Hämochromatose erkennen (27). Beiden Krankheiten gemeinsam ist die starke Pigmentation der Haut, das häufige Vorkommen von Diabetes mellitus, Siderämie und Siderose. Sowohl bei der Porphyria cutanea tarda als auch bei der Hämochromatose können Eisenablagerungen in der Leber nachgewiesen werden (27).

Die Therapie beschränkte sich lange Zeit auf eine äußerliche Behandlung vorwiegend mit Lichtschutzmitteln und Ausschaltung ätiologisch bekannter Noxen wie Alkohol, Barbiturate, Arsen, Salvarsan, Blei, Atebrin u.a. Hinzu trat, nachdem bioptisch regelmäßig Leberveränderungen beobachtet wurden, eine allgemeine interne Lebertherapie (40).

Neue therapeutische Gesichtspunkte ergaben sich durch die Mitteilung von IPPEN (26, 28), der wegen der symptomatischen und pathogenetischen Gemeinsamkeiten von Porphyria cutanea tarda und Hämochromatose die bei der Hämochromatose bewährte Aderlaßtherapie auch bei Kranken mit Porphyria cutanea tarda empfahl und durchführte. Bei der Hämochromatose gilt die Aderlaßtherapie als Methode der Wahl (45). Die von IPPEN bei der Porphyria cutanea tarda erzielten günstigen Behandlungserfolge konnten in-

zwischen auch von anderen Nachuntersuchern bestätigt werden (36). Unter den Aderlässen verschwanden die besonders störenden Hautveränderungen, wie Blasenbildung, leichte Verletzbarkeit, Hyperpigmentierung und die sklerodermiformen Hautveränderungen, ebenso wie Kopfschmerzen, Obstipation, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, sodaß die Mehrzahl der so behandelten Patienten nach wenigen Aderlässen wieder voll arbeitsfähig wurde (29). Allerdings weist IPPEN darauf hin, daß es sich hierbei nur um eine Symptomfreiheit und nicht etwa um eine echte Heilung handelt, da nach wie vor im Harn ein Überwiegen der ätherunlöslichen Uroporphyrine gegenüber den ätherlöslichen Koproporphyrinen nachweisbar blieb. Er sieht dies als typische Zeichen einer Porphyrie auch bei nur geringer Gesamtporphyrinausscheidung an.

Die Wirkung der Aderlaßtherapie wird bei der Hämochromatose als Folge des Eisenentzuges interpretiert (8, 9, 11). Da auch im Serum und in der Leber bei Kranken mit Porphyria cutanea tarda erhöhte Eisenwerte bestehen (4, 27), erhebt sich die Frage, inwieweit die therapeutischen Erfolge mit Aderlässen über den Eisenentzug zu deuten sind.

Eine Eisenmobilisation und Eisenelimination ist heute durch sogenannte Chelatbildner möglich (16). Ein häufig verwendeter Eiseneliminator ist das Desferrioxamin-B. Es wurde erstmals als Stoffwechselprodukt von Aktinomyzeten isoliert und gehört zu einer Gruppe neuartiger Naturstoffe, die man als Siderochrome bezeichnet. Mit dreiwertigem Eisen bildet Desferrioxamin-B braunrot gefärbte Komplexe. Die Siderochrome lassen sich in zwei Untergruppen aufgliedern und zwar in die der Sideromyzine, die eisenhaltige Antibiotika darstellen, und in die der

Sideramine, die wachstumsfördernde Eigenschaften besitzen (2). Zur letzten Gruppe gehört das Desferrioxamin-B, bei dem es sich chemisch um ein fadenförmiges Trihydroxamsäurederivat handelt. Mit dreiwertigen Eisenionen bildet es einen oktaedrischen Komplex, der ebenso stabil, wasserlöslich und nierengängig ist wie Desferrioxamin selbst. Von den bisher verwendeten Chelatbildnern ist Desferrioxamin nicht nur der stärkste sondern auch der spezifischste Eisenkomplexbildner. Er gilt als atoxisch. Mit anderen Schwermetallen soll es keine Verbindungen eingehen (43). Nach einjähriger Anwendung konnte WÖHLER keine Nebenwirkungen auf die Serumelektrolyte nachweisen. Nach seinen Untersuchungen ist Desferrioxamin-B in der Lage, aus Eisenproteiden des Körpers Eisen sowohl aus gesunden als auch aus pathologisch eisenreichen Organen in Lösung zu bringen. Desferrioxamin-B hat sich in der Therapie der Hämochromatose seit 1962 bewährt. Es wurden tägliche Eisenausscheidungen bis zu 80-90 mg erzielt (15, 34). Bei Langzeitbehandlungen über 14 Monate wurden bis zu 18 g Eisen aus dem Organismus ausgeschieden (14).

Im Gegensatz zu den reichlichen Erfahrungen bei der Hämochromatose ist in der Literatur über Desferrioxaminbehandlung bei Kranken mit Porphyria cutanea tarda nur in einzelnen Kasuistiken berichtet worden (18, 42).

Die vorgelegte Arbeit hat zum Ziel, durch quantitative Eisenbestimmungen im Harn die Frage zu klären, ob bei Kranken mit Porphyria cutanea tarda eine Therapie mit Desferrioxamin über den Eisenentzug hinreichend begründet werden kann. Dies erscheint wegen einer bisher fehlenden ätiologischen Therapie besonders notwendig.

Methodik

Quantitative Bestimmung der Harnporphyrine

Vorprobe auf Harnporphyrine (modifiziert nach BRUGSCH).

Prinzip:

3 ml Harn, der kühl aufbewahrt, bis 24 Stunden alt sein darf, werden mit 0,1 ml Eisessig angesäuert und mit einer kleinen Spatelspitze Bleiazetat versetzt. Nach 5-10 Min. kurz zentrifugieren mit anschließendem Dekantieren des Überstandes. Zusatz von 2 ml 10% Salzsäure und Aufrühren des Sedimentes mit einem dünnen Glasstab.

Nach Sedieren oder nochmaligem kurzen Zentrifugieren kann im Überstand bei Anwesenheit von Porphyrinen in pathologischer Menge eine deutliche Rotfluoreszenz unter UV-Licht beobachtet werden.

Bei dunklen und trüben Harnen kann durch Begleitstoffe die Fluoreszenz teilweise gelöscht werden. Es empfiehlt sich in solchen Fällen, nach dem Dekantieren des Harns und vor der Elution der adsorbierten Porphyrine durch Salzsäure mit 3% Essigsäure notfalls mehrmals zu waschen. Dies ist aber nur in Ausnahmefällen erforderlich. Fluoreszenzlöschung kann aber auch durch Bilirubin eintreten.

Bewertung:

Die Nachweisbarkeitsgrenze mit der Vorprobe liegt zwischen 100 und 200 Gamma Porphyrin pro 1000 ml (mittlere Tagesmenge). Demnach sind positive Befunde immer auf pathologische Ausscheidungen verdächtig.

Quantitative Bestimmung der Harnporphyrine

(modifiziert nach IPPEN)

Prinzip:

Abtrennung des Koproporphyrins mit Äther aus essigsauerm Harn. Adsorption der im Harn verbliebenen Uroporphyrine (I, III) an Bleiazetat. Elution beider Porphyrinfraktionen mit Salzsäure und quantitative spektralphotometrische Messung.

Ausführung:

a) Koproporphyrin:

Koproporphyrine sind ätherlöslich.

20 ml Harn werden mit 2 ml 96%igem Eisessig angesäuert und 3 x mit je 80 ml peroxydfreiem Äther kräftig ausgeschüttelt. Bei hohen Porphyrinmengen im Harn kann es erforderlich werden, das Ausäthern bis zur Fluoreszenzfreiheit des Extraktionsmittels zu wiederholen. Die dabei entstandenen Fraktionen werden miteinander vereinigt und in einen Schütteltrichter gegeben und mit geringen Mengen Aqua destillata (je 50 ml) 3 x gewaschen. Das Waschwasser gibt man zum ausgeätherten Harn, anschließend wird mehrfach mit je 5 ml einer 7,5% Salzsäure bis zur Fluoreszenzfreiheit ausgeschüttelt.

Das Volumen der verwendeten Gesamtsalzsäure wird gemessen. Im Salzsäureextrakt wird die Extinktion spektralphotometrisch (Zeiß) bei 405; 380; 420 nm gegen 7,5% Salzsäure als Leerwert bestimmt.

b) Uroporphyrin:

Der ausgeätherte Harn mit dem gesammelten Waschwasser wird mit einer Spatelspitze Bleiazetat versetzt. Nach Aufrühren Filtrieren des Niederschlages und sorgfältiges Waschen mit Aqua destillata auf dem Papierfilter. Danach eluiert man die adsorbierten Porphyrine mehrfach mit ca. 50 ml 7,5% Salzsäure und erhält die Uroporphyrinfraktion. Das Volumen der gesamten zur Elution verwendeten Salzsäure wird bestimmt. Am Spektralphotometer werden die Extinktionen, wie bei den Koproporphyrinen angegeben, gemessen.

c) Berechnung des Uro- und des Koproporphyringehaltes:

$$\text{Extcorr.} = \frac{2 \times \text{Ext.405 nm} (\text{Ext.380 nm} \times \text{Ext.420 nm})}{1.844}$$

Porphyrinmenge in Gamma/Tag

$$= \frac{2 \times \text{Extcorr.} \times \text{HCL (ml)} \times \text{Harntagesmenge (ml)}}{\text{Harnaussgangsmenge (ml)}}$$

Normalwerte:

- | | |
|-------------------|-------------------|
| - Koproporphyrine | 100 Gamma pro Tag |
| - Uroporphyrine | keine bis Spuren. |

Bestimmung von Eisen im Harn:

(Nach Angaben des Mikroanalytischen Labors der Fa. CIBA AG.)

Prinzip:

Die Harnprobe wird mit konz. Schwefelsäure verascht.
In der Aufschlußlösung wird das Eisen kolorimetrisch mit
o-Phenanthrolin bestimmt.

Reagenzien:

1. 95 % Schwefelsäure, zur Analyse
2. 65 % Salpetersäure, zur Analyse
3. Wasserstoffsuperoxyd (Perhydrol 30%) zur Analyse
4. Natriumhydrogensulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_2$) zur Analyse
(20% wässrige Lösung)
5. Ammoniak zur Analyse
(20% wässrige Lösung)
6. p-Nitrophenol, 1% alkoholische Lösung
7. Schwefelsäure 0,5 n
8. Hydrochinon, 4% Lösung in 0,05 n Schwefelsäure
9. o-Phenanthrolin, 1% Lösung in 0,05 n Schwefelsäure
10. Athylalkohol, reinst
11. Eisen-3-oxyd, zur Analyse (Eisenstandard).

Ausführung der Bestimmung:

Veraschung - a)

5 ml Harn*) werden in ein Kjeldahlkölbchen (30-35 ml) pipettiert und mit 0,5 ml 95% Schwefelsäure und 0,5 ml 65% Salpetersäure versetzt. In einem Veraschungsgestell wird, mit kleiner Flamme beginnend, zunächst das Wasser verdampft. Dann steigert man die Temperatur allmählich bis die Schwefelsäure kocht und alle Stickoxyde vertrieben sind. Man läßt abkühlen und gibt 3 Tropfen Perhydrol hinzu und verascht weiter bis zur beginnenden Rauchbildung. Die Perhydrolzugabe kann nötigenfalls wiederholt werden, bis eine farblose und klare Aufschlußlösung erhalten wird. Man läßt abkühlen, gibt 0,2 ml 20% Natriumhydrogensulfitlösung hinzu und erhitzt wieder bis alles Wasser abgedampft ist. Man steigert die Temperatur bis zur beginnenden Rauchbildung und läßt dann abkühlen.

Farbreaktion und Messung - b)

Nun wird die Veraschungslösung vorsichtig mit 2 ml Aqua bidest. versetzt und mit 20% Ammoniak gegen p-Nitrophenol

als Indikator (1 Tropfen) neutralisiert. Die Gelbfärbung wird durch tropfenweisen Zusatz von 0,5 n Schwefelsäure eben wieder zum Verschwinden gebracht. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 0,5 ml Hydrochinonlösung und 0,5 ml o-Phenanthrolinlösung. Nach einstündigem Stehen überführt man die Lösung in ein 20-ml-Meßkölbchen, spült mit Aqua bidest. nach, versetzt mit 2 ml Alkohol und füllt nach Temperatúrausgleich bis zur Marke auf. Nach gründlichem Durchmischen wird die Farblösung in 10 mm Küvetten bei 510 nm gegen Aqua bidest. spektralphotometrisch gemessen.

Blindproben -

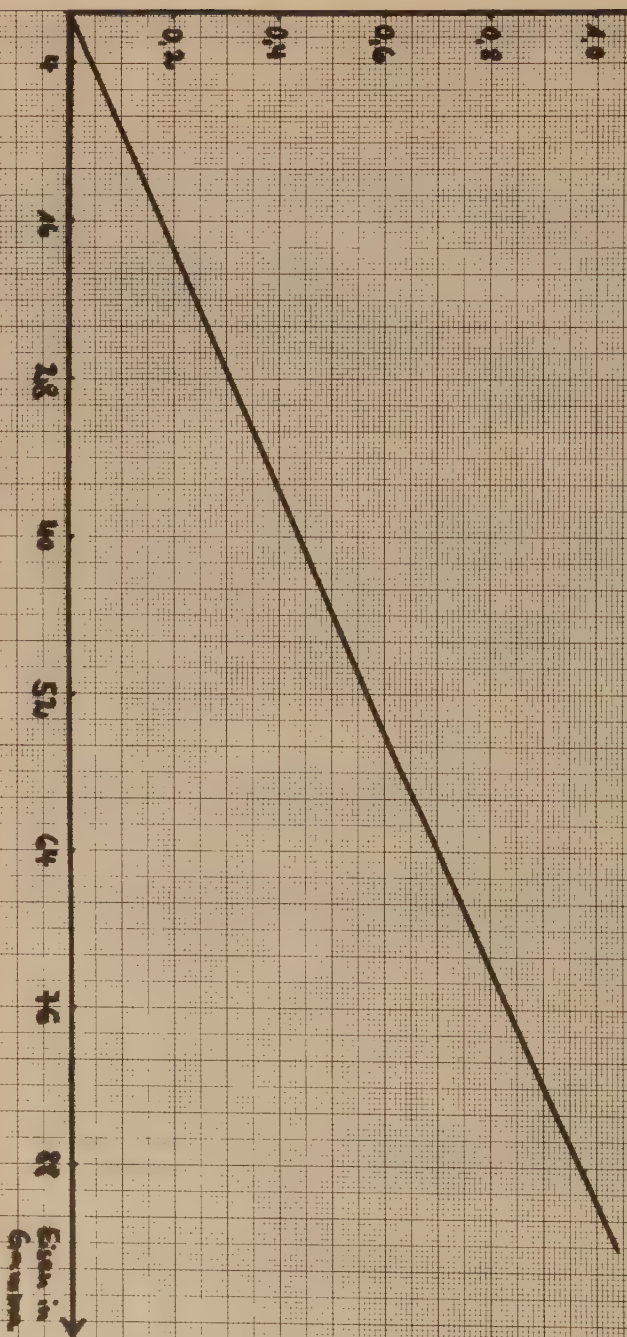
5 ml Aqua bidest. werden mit 0,5 ml 95% Schwefelsäure und 0,5 ml 65% Salpetersäure versetzt und nach a) bzw. b) weiterbehandelt. Der gefundene Blindwert ist von den Resultaten der Proben abzuziehen. Die Blindprobe muß unbedingt bei jeder Analysenserie ausgeführt werden, da praktisch nie absolut eisenfreie Reagenzien vorliegen.

Eichkurve und Berechnung -

Zur Herstellung der Eichlösung werden 2,86 mg Eisen-3-oxyd in möglichst wenig konz. Salzsäure unter Erwärmen aufgelöst und in einem 50 ml-Meßkölbchen mit Aqua bidest. aufgefüllt. 0,5 - 1,0 - 1,5 - 2,0 - 2,5 ml entsprechend 0,02, 0,04, 0,06, 0,08 und 0,1 mg Eisen werden in 20 ml-Meßkölbchen pipettiert und jeweils mit Aqua bidest. auf 2,5 ml ergänzt. Man neutralisiert mit 20 % Ammoniak gegen p-Nitrophenol und verfährt weiter wie unter Abschnitt Messung angegeben. Die Eichkurve ist im gegebenen Bereich linear.

*) Bei höheren Eisenkonzentrationen (mehr als 2 mg/1000 ml) wird entsprechend weniger Harn (1-4 ml) eingesetzt.

Extinktion

Eisensalzkonz. bei $\lambda = 570\text{nm}$ Wellenlänge.

E r g e b n i s s e :

In 181 Tagessammelharnen wurde die Eisenausscheidung vor und nach Desferrioxaminbehandlung bestimmt.

4 Patienten hatten eine Porphyria cutanea tarda, die übrigen Patienten ohne Porphyrie dienten als Vergleichskollektiv. Es wurde darauf geachtet, daß bei diesen ein ähnlich hoher Serumeisenspiegel bestand. Die Ergebnisse der Eisenausscheidung sind in der Kasuistik und zusammengefaßt im Tabellenanhang detailliert aufgeführt.

Kasuistik: Patient Ba., 71 Jahre

Anamnese: Alkoholabusus seit vielen Jahren, klagt seit einigen Wochen über Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Vor einem halben Jahr traten nach leichtem Anstoßen der Haut, was sonst reaktionslos vertragen wurde, Blasenbildungen an den Handrücken auf.

Befunde: Bei Klinikaufnahme fanden sich vereinzelt Blasenbildungen im Bereich beider Handrücken und eine leichte Verletzbarkeit der Haut an belichteten Stellen. Die Leber war 2 QF vergrößert und von vermehrter Konsistenz.

Takata negativ, Thymol 6,3 TE, Gesamteiweiß 6,5 g%, Serumeisen 189 Gamma%, Erythrozyten 4,5 Mill., Gesamtporphyrine im Harn: 5872 Gamma/die, Uroporphyrine 4506 Gamma/die, Koproporphyrine 1366 Gamma/die. Die Zuckerbelastung nach Staub-Traugott ergab eine latente diabetische Stoffwechsellage, die Laparoskopie Verdacht auf chronische Hepatitis. Ein durch Leberpunktion gewonnener Leberzylinder zeigte Rotfluoreszenz bei UV-Licht (Woodlampe). Histologisch ließ sich eine diffuse großtropfige Leberepithelverfettung mit Siderose und Verdacht auf Übergang in Cirrhose feststellen.

Behandlung mit Desferrioxamin:

Vor der Desferrioxaminbehandlung wurden im Harn unterschiedliche Eisenmengen zwischen 0 und 600 Gamma pro Tag ausgeschieden. Der Patient erhielt dann Desferrioxamin tgl. 500 mg i.m. Die Eisenausscheidung stieg hierunter bis maximal 1656 mg an, im Mittel auf 857 mg.



Eisenausscheidung im Harn vor und nach Desferrioxamin
(500 mg i.m. tgl.) bei Patient Ba. - Serumeisen 189 Gamma%.
Gesamt porphyrine im Harn 5872 Gamma/Tag.

Unter der Behandlung und Alkoholabstinenz zeigte sich eine deutliche subjektive Besserung. Der Patient klagte nicht mehr über Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Es kam zu einem Rückgang der Blasenbildungen an der Haut und zu einer Verminderung der Hautverletzlichkeit.

Die Porphyrinausscheidung betrug am Ende der Behandlung 5600 Gamma/Tag (Uroporphyrine 4300 Gamma/Tag, Koproporphyrine 1300 Gamma/Tag) und war somit praktisch unverändert geblieben, ebenso das Serumeisen (200 Gamma%). Auch histologisch ergab sich keine Befundbesserung.

Kasuistik: Patient G., 57 Jahre

Anamnese: Alkoholabusus seit 15 Jahren, leidet seit drei Jahren an Darm- und Oberbauchbeschwerden, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit.

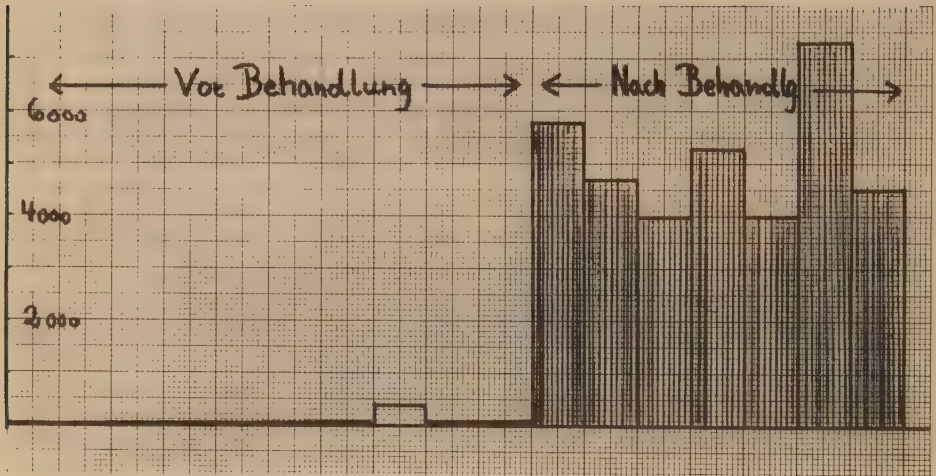
Befunde: Bei Klinikaufnahme zeigten sich an der Haut beider Unterarme fleckförmige blaurote Verfärbungen und dunkle Pigmentationen; im Nackenbereich war eine rautenförmige Hautfältelung nachweisbar. Die Leber war 3 QF verbreitert, die Skleren leicht ikterisch.

Takata negativ, Gesamteiweiß 5,8 g%, Serumeisen 212 Gamma%, Erythrozyten 4,03 Mill., Hb. = 12,4 g%. Urinstatus: Gesamtporphyrine 198 Gamma/die, Uroporphyrine 102 Gamma/die, Koproporphyrine 96 Gamma/die. Die Laparoskopie ergab eine netzförmige Bindegewebsverdickung der gesamten Leberoberfläche mit unregelmäßigen Höckerungen. Histologisch zeigte sich eine hochgradige Siderose. Die Leberpunktion ergab eine mäßige Rotfluoreszenz des Leberzyllinders im UV-Licht.

Behandlung mit Desferrioxamin:

Vor der Desferrioxaminbehandlung war im Harn praktisch keine Eisenausscheidung nachweisbar. Unter Desferrioxamin (500 mg und 1000 mg i.m. pro Tag) kam es zu einem stärkeren Anstieg der Eisenausscheidung bis zu maximal 7291 mg/Tag, im Mittel 5175 mg/Tag.

Gamma Fe



Eisenausscheidung im Harn vor und nach Desferrioxamin
(500 - 1000 mg/Tag i.m. tägl.) bei Patient G.
Serumeisen 212 Gamma%, Gesamtporphyrine 198 Gamma/Tag.

Unter der Behandlung, die sich über 3 Wochen erstreckte, und unter Alkoholabstinenz, kam es zu Besserungen des Allgemeinbefindens.

Der Patient klagte nicht mehr über Oberbauchbeschwerden, jedoch noch über Müdigkeit und schlechten Schlaf. Es kam zum Rückgang der Hautpigmentation. Die Porphyrinausscheidung schwankte um 154 Gamma/Tag, wobei die Uroporphyrine mit 86 Gamma kaum die Koproporphyrine mit 68 Gamma überstiegen. Serumeisen nach Behandlung 228 Gamma%. Histologisch keine Befundänderung an der Leber.

Kasuistik: Patient K., 40 Jahre

Anamnese: Patient hatte in russischer Gefangenschaft eine Hepatitis durchgemacht und war mit starken Hunger-ödemien entlassen worden. Nach seiner Rückkehr zeigte sich eine auffallende braune Hautverfärbung an den belichteten Stellen. Seither Müdigkeit, Schwäche, Leistungsunfähigkeit.

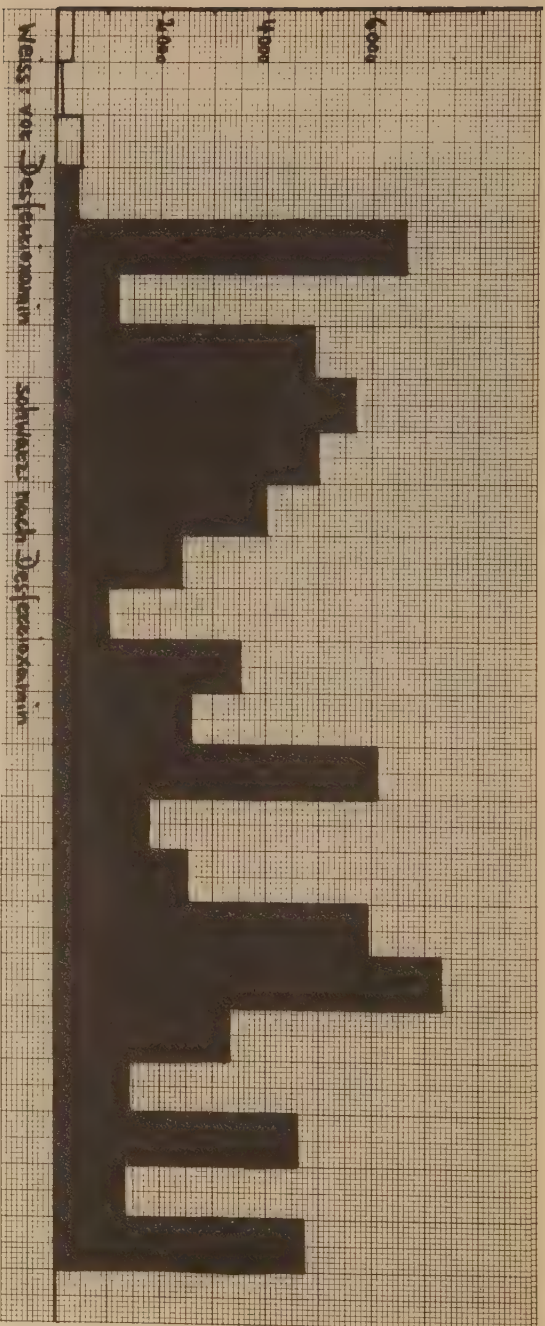
Befunde: Bei Klinikaufnahme zeigte sich deutliche braune Pigmentation an allen belichteten Hautstellen. Patient war in einem schlechten Allgemeinzustand.

Die Leber war 3 Querfinger verbreitert. Takata negativ, Thymol 14,5 TE, Bromsulphaleinprobe 20% Retention, Gesamteiweiß 7,4 g%, Galaktoseprobe pathologisch. Serumeisen 342 Gamma%, Erythrozyten 4,8 Mill., Hb. = 15 g%.

Urinbefund: Gesamtporphyrine 2249 Gamma/Tag, Uroporphyrine 1801 Gamma/Tag, Koproporphyrine 448 Gamma/Tag. Im Leberpunktat zeigte sich eine ausgeprägte Siderose, außerdem Verbreiterung der periportalien Felder.

Behandlung mit Desferrioxamin:

Die Eisenausscheidungen vor der Desferrioxaminbehandlung betrugen zwischen 147 und 648 Gamma pro Tag. Über 3 Wochen tägl. i.m. Injektionen mit Desferrioxamin von 500 mg. Hierunter Anstieg des täglich eliminierten Harneisens auf maximal 7300 Gamma/Tag, im Mittel 3718 Gamma/Tag.



Eisenausscheidung im Harn vor und nach Desferrioxamin (500 mg tägl. i.m.)
bei Patient K. Serum Eisen 342 Gamma%, Gesamtoporphyrinausscheidung im Harn 2249 Gamma/Tag.

Unter der Behandlung kam es zu geringer Besserung des Allgemeinzustands. Müdigkeit und Schwindel geringer, mäßige Abnahme der Hautpigmentation.

Der Thymolwert nach Behandlung 1,6 Trübungseinheiten, Serum Eisen 273 Gamma%, Porphyrinausscheidung 4006 Gamma/Tag, die Uroporphyrine lagen bei 3020, die Koproporphyrine bei 986 Gamma/Tag.

Kasuistik: Patientin Bo., 56 Jahre

Anamnese: Gastwirtin, seit Jahren Alkoholgenuß in Form von Wein, Bier und Destillaten. Vor 8 Jahren erste diffuse Pigmentation der Haut, leichte Hautverletzlichkeit, lanugoartige Behaarung des Gesichtes, besonders der Jochbogengegend. Schwäche und Appetitlosigkeit, Urin dunkel, teils rötlich gefärbt gewesen. Behandlung wegen Morbus Addison mit Kortikoiden.

Befunde: Bei Aufnahme in der Klinik feine Narbenbildungen an den Handrücken, ausgeprägte schmutzig braune diffuse Pigmentation aller belichteten Körperstellen, weißliche flaumartige Haare im Gesicht. Die Leber derb, 3 Querfinger verbreitert.

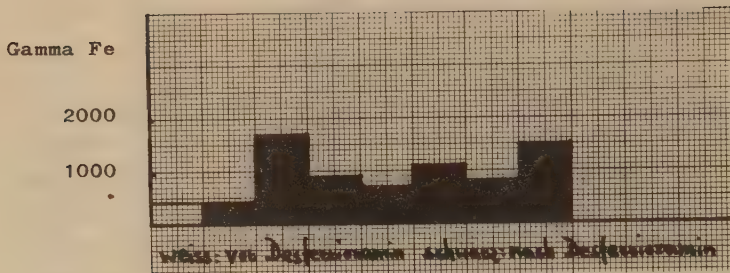
Takata 80 mg%, Thymol 7 TE, Serumeisen 136 Gamma%.

Die Laparoskopie ergab eine höckrige Leberoberfläche. Histologisch verbreiterte periportale Felder und Umbauvorgänge im Sinne einer Lebercirrhose. Arealweise Rotfluoreszenz des Lebercylinders. Deutliche Siderose mit Turnbillsblaureaktion nachweisbar.

Geamtporphyrinausscheidung 1420 Gamma/Tag, Uroporphyrin 820 Gamma/Tag, Koproporphyrin 600 Gamma/Tag.

Behandlung mit Desferrioxamin:

Vor der Behandlung wurden um 400 Gamma/Tag Eisen ausgeschieden. Nach Desferrioxamin (tägl. 500 mg i.m.) nur mäßiger Anstieg auf maximal 1710 Gamma/Tag, im Mittel 1059 Gamma/Tag.



Eisenausscheidung im Harn vor und nach Desferrioxamin
(300 mg i.m. tägl.) bei Patienten Bo. - Serumeisen
136 Gamma%, Gesamtporphyrin 1420 Gamma/Tag.

Unter der Behandlung kam es zu einer deutlichen Besserung des Allgemeinbefindens mit einem Nachlassen der Hautverletzlichkeit. Die Gesamtporphyrine (1385 Gamma/Tag) und das Serumeisen (120 Gamma%) waren allerdings kaum verändert.

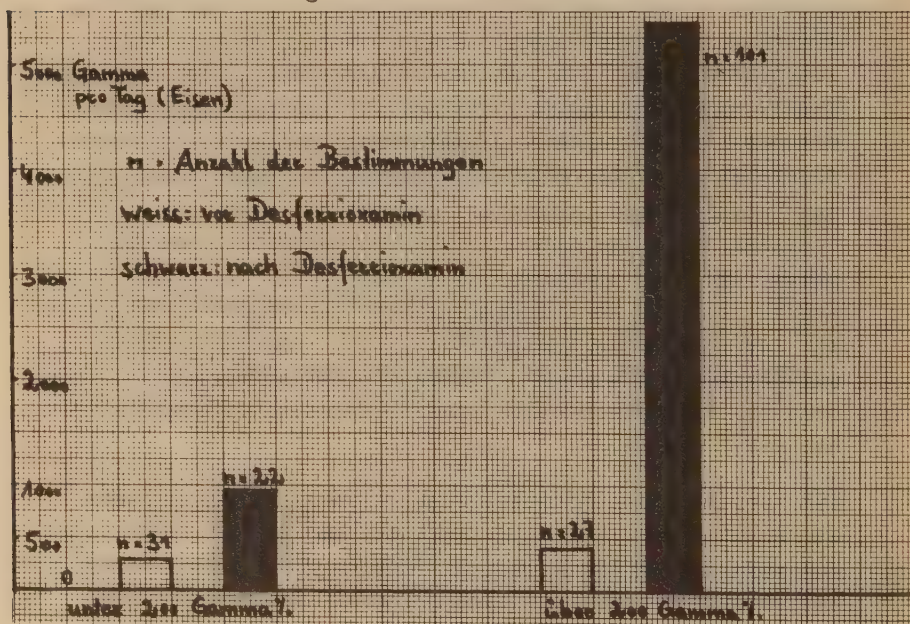
Eisenausscheidung im Harn bei Nichtporphyrikern

Um einen Vergleich der Eisenelimination bei Porphyrikern und Nichtporphyrikern vor und unter Desferrioxaminbehandlung zu erhalten, wurde stationären Patienten mit ähnlich hohen Serumeisenwerten das Medikament unter gleichen Bedingungen und in gleich hoher Dosierung verabfolgt. Die Ergebnisse zeigen gemeinsam mit den zusammengefaßten Ergebnissen der Porphyrikerkasuistik die Tabelle 1 und 2. Die detaillierten Ergebnisse der täglichen Eisenausscheidung bei Nichtporphyrikern sind im Tabellenanhang aufgeführt. Bei den Nichtporphyrikern handelt es sich um Kranke mit hyperchromer Anämie und Patienten mit Transfusionssiderosen. Die spontane Eisenausscheidung schwankte überwiegend in Bereichen ähnlich wie bei den Porphyrikern zwischen 0 und 1000 Gamma/Tag. Nur in Einzelfällen wurden höhere Werte gemessen, einmal 2 240 Gamma/Tag. Durch diese vereinzelt hohen Werte ist der relativ hohe arithmetische Mittelwert der spontanen Harneisenausscheidung bei Nichtporphyrikern zu erklären. Sieht man von diesen Einzelmeßergebnissen ab, so läßt sich sagen, daß in Übereinstimmung mit den Angaben von Moeschlin (33) die spontane Eisenausscheidung beim nicht behandelten Patienten, auch bei erhöhten Serumeisenwerten, in der Regel 1000 Gamma/Tag nicht überschreitet.

Der Vergleich der Harneisenausscheidung bei Porphyriker und Nichtporphyriker unter Desferrioxamin läßt erkennen, daß unter dem Medikament keine höhere Eisenausscheidung bei Porphyriker erzielt werden konnte (Tabelle 2). Die Mittelwerte wie die Maximalausscheidungswerte lagen bei Nichtporphyrikern im Gegenteil höher. Bei einem Patienten mit relativ hohem Serumeisenwert von 374 Gamma% wurde auch die größte tägliche Eisenausscheidung von 15 616 Gamma/Tag gemessen.

Abhängigkeit der Eisenausscheidung im Harn vom Serum- eisenspiegel

Wenn auch keine lineare Abhängigkeit zwischen der Harn-
eisenelimination und den jeweiligen Serumeisenwerten
nachgewiesen werden konnte, so geht aus den Angaben in
der Abbildung unten, in der jeweils zwei Kollektive mit
erniedrigtem (unter 200 Gamma%) und mit erhöhten (über
200 Gamma%) Serumeisen gegenübergestellt sind, deutlich
hervor, daß mit höheren Eisenausscheidungen bei hohen
Serumeisenwerten gerechnet werden kann.



Mittelwerte der täglichen Eisenausscheidung im Harn vor und
nach Desferrioxaminbehandlung in Abhängigkeit vom Serumeisen-
spiegel.

In der Abbildung sind alle Fälle ohne Rücksicht auf die Diagnose zusammengefaßt. Während die mittlere spontane Eisenausscheidung unabhängig vom Serumeisenspiegel unter 500 Gamma/Tag lag, überwiegt signifikant die Höhe der Eisenelimination im Harn bei Serumeisenwerten über 200 Gamma% gegenüber der Elimination bei Kranken mit Serumeisenwerten unter 200 Gamma%.

Aus der Abbildung geht hervor, daß im Mittel nahezu 5,4 mg Eisen/Tag bei Werten über 200 Gamma% und unter 1 mg bei Serumeisenwerten unter 200 Gamma% gemessen wurden.

Die Frage der Dosisabhängigkeit der Eisenausscheidung vom i.m. verabfolgten Desferrioxamin läßt sich aus den eigenen Ergebnissen nicht sicher festlegen. Es wurden bewußt keine extrem niedrigen oder extrem hohen Dosen verabfolgt. Die Patienten erhielten, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, 500 bzw. 1000 mg/Tag. Mit dieser Dosis erhält man eine optimale Ausscheidung im Harn (3). Der Vergleich der Ausscheidungen nach 500 und 1000 mg Desferrioxamingaben hat im Mittelwert eine höhere Eisenelimination nach 1000 mg Desferrioxamingaben ergeben. Die mittlere Ausscheidung betrug nach 500 mg 3,514 mg Eisen/Tag und nach 1000 mg 7,339 mg Eisen/Tag. Wegen der großen Streubreite reichte die Zahl der untersuchten Patienten nicht aus, um hier endgültig Stellung nehmen zu können.

Tabelle 1

Spontane Eisenausscheidung im Harn bei Kranken mit und ohne Porphyria cutanea tarda.

	Zahl der Patienten	Zahl der Bestimmungen	Streubereich des Serumeisens Gamma%	Harn Eisen/Tag Mittelwerte Gamma	Harn Eisen/Tag Streubereich Gamma
Nichtporphyrie- kranke	7	41	46-374	530	0-2240
Kranke mit Porphyria cutanea tarda	4	17	138-342	270	0-648

Tabelle 2

Verhalten der Eisenausscheidung im Harn unter Desferrioxamin bei Kranken mit verschiedenen hohen Serumeisenspiegeln.

	Zahl der Bestimmung	Serumeisen Gamma%	Tägliche Eisenausscheidung im Harn in Gamma/Tag	
			Mittelwerte	Bereich
Kranke mit Porphyria cutanea tarda				
Patient G.	7	212	5175	4080-7291
Patient Ba.	9	199	857	180-1656
Patient Bo.	7	136	1059	416-1710
Patient K.	21	342	3718	479-7300
	44	220 (Mittelwert)	2942	180-7300
Nichtporphyrie- kranke				
Patient S.	2	84	1592	600-2584
Patient H.	4	177	446	144-800
Patient Sch.	6	246	2593	792-4472
Patient Gr.	16	266	3073	1444-8832
Patient P.	17	287	5889	960-13680
Patient Bu.	34	374	7738	1020-15616
	79	239 (Mittelwert)	5479	144-15616

D i s k u s s i o n

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß bei Kranken mit Porphyria cutanea tarda unter Desferrioxamin eine vermehrte Eisenelemination in den Harn auftritt. Verglichen mit den Ausscheidungen bei Hämochromatose sind die pro Tag eliminierten Eisenmengen jedoch nur gering.

Es erhebt sich angesichts einer erzielbaren täglichen max. Eisenausscheidung von 7 mg die Frage, ob hierdurch eine therapeutische Wirkung zu erwarten ist.

Als Voraussetzung einer erfolgreichen Therapie durch Eisenentzug muß unterstellt werden, daß dem Eisen eine pathogenetische Bedeutung bei der Porphyria cutanea tarda zukommt, was bisher nur vermutet werden kann.

Bei der Porphyria cutanea tarda liegt ein latenter, angeborener Fermentdefekt vor, bei dem angenommen wird, daß er im Verlauf einer primären Lebererkrankung oder durch exogene Noxen, insbesondere Alkohol und Barbiturate, manifest wird (17). Der Abbau vom Uroporphyrin über das Koproporphyrin zum Protoporphyrin soll durch einen Fermentdefekt gestört sein (6). Es besteht ferner fast regelmäßig eine Eisenstoffwechselstörung mit erhöhtem Serumeisen und siderotischen Leberveränderungen.

Von einer Reihe Autoren erwähnt und insbesondere durch leberbiopsische Befunde herausgestellt (16,20) sind die engen Beziehungen der Porphyria cutanea tarda zur Hämochromatose. Sowohl die Hautveränderungen mit Pigmentation, häufig auftretender Diabetes mellitus, insbesondere aber die Störungen des Eisenstoffwechsels sind beiden Krank-

heiten gemeinsam. Auch die feingewebliche Eisenverteilung in der Leber bei der Porphyria cutanea tarda ist ähnlich der Eisenverteilung bei Hämochromatose (10).

Die Siderose der Leber ist bei der Porphyria cutanea tarda aber weniger erhöht als bei der Hämochromatose. Die Eisenablagerungen sind diskreter, besonders in Frühfällen. Welcher pathogenetische Mechanismus zu der Eisenstoffwechselstörung bei der Porphyria cutanea tarda führt, ist bisher nicht sicher bekannt. Nach den Untersuchungen von C. SCHIRREN (37) liegt eine vermehrte Eisenresorption aus dem Darm vor. Der Autor konnte dies mit Isotopenuntersuchungen nachweisen.

Wie die Frage nach der Ursache vermehrt abgelagerten Eisens sind auch die Ansichten über die zytotoxische Wirkung des Eisens in der Leber noch umstritten, jedoch ist über die Entwicklung einer fortschreitenden Fibrose und Zirrhose als Folge der Eisendepots in den Leberzellen bei Hämochromatose wiederholt berichtet worden (12, 13, 35, 38).

Die günstigen Erfahrungen bei der Hämochromatose legen nach der klinischen Empirie eine Eisenentzugstherapie bei der Porphyria cutanea tarda als wirksame Methode nahe. Wie bei der Hämochromatose bestehen bei der Porphyria cutanea tarda Korrelationen zwischen Gewebssiderose und Siderämie, wie sich durch Vergleich von Leberbiopsie-

befunden und Serumeisenwerten nachweisen ließ (36). HEILMEYER (17), IPPEN (20, 21, 24, 25, 30) und andere sind einheitlich der Auffassung, daß bei der Therapie der Porphyria cutanea tarda die Lebersiderose beseitigt werden sollte, um die Leberfunktion und den Porphyrinstoffwechsel zu normalisieren. Dies soll über einen Eisenentzug durch Aderlässe, bei denen gute Erfolge beschrieben wurden, möglich sein. Gleichzeitig soll es durch die Aderlässe zu einem starken Porphyrinentzug kommen, wobei sich der gestörte Porphyrinstoffwechsel wieder normalisieren, die Uroporphyrindepots vermindern können (17, 20, 21, 24, 25, 30).

Lediglich HOLZMANN (18) und STROHMEYER (42) haben einige kasuistische Mitteilungen über die Desferrioxaminbehandlung der Porphyria cutanea tarda gemacht. Ob ein hinreichender Eisenentzug damit bei Porphyria cutanea tarda zu erzielen ist, ist eine noch offene Frage.

In diesem Zusammenhang interessiert zunächst die Frage, welche Eisenmengen bei erfolgreicher Therapie der Hämochromatose eliminiert werden. E. BORCHERS (31), H. KALK (31) und E. WILDHIRT (31) konnten bei elf Patienten mit Hämochromatose zeigen, daß mit einem Eisenentzug von 3-12 g, der durch Aderlässe in einem Zeitraum von Monaten bis zu 4 Jahren erzielt wurde, beträchtliche Besserungen auftraten. Neben einer Beeinflussung des Allgemeinzustandes und einer Rückbildung der Hautpigmentierungen hatten sich in sieben Fällen das Hämosiderin wesentlich vermindert, zweimal war es völlig aus der Leber verschwunden, bei zwei schweren Diabetesfällen besserte sich die Zuckertoleranz. Der Serumeisenspiegel war, sofern er kontrolliert wurde, abgefallen.

Auch HEILMEYER (14) kam zu ähnlich günstigen Ergebnissen unter Desferrioxaminanwendung. Er konnte Eisenausscheidungen zwischen 6 und 18 g unter der Therapie nachweisen, wobei sich bei allen Patienten das Allgemeinbefinden und

die Laborbefunde gebessert hatten. Bei einem Patienten konnte nach einer Eiseneliminierung von 18 g eine erhebliche Verringerung des Lebereisens festgestellt werden.

Mc. DONALD (32) führte bei 43 Patienten mit Hämochromatose Aderlässe durch, wobei er Eisen in Mengen von 2-65 g eliminierte. In Übereinstimmung mit den oben zitierten deutschen Autoren wurden deutliche Besserungen bereits nach 2 g Eisenentzug beobachtet. Will man bei der Hämochromatose die Leber jedoch eisenfrei machen, wie es aufgrund der pathogenetischen Bedeutung der Siderose erforderlich erscheint, so muß man nach Angaben dieses Autors allerdings eine massive Eiseneliminierung durchführen, die zwischen 18 und 65 g liegt.

Unterstellt man, was nicht unbedingt postuliert werden kann, daß die von IPPEN eingeführte Aderlaßtherapie bei der Porphyria cutanea tarda über den Eisenentzug wirkt, so ergibt sich pro Liter entzogenem Blut eine Eisenelimination von 500 mg. Therapeutische Wirkungen sind nach 3 bis 7 l Blutentzug gesehen worden. Dies entspricht einer Eisenelimination von 1,5 bis 3,5 g, demnach einer Menge, bei der auch in der Hämochromatose-therapie therapeutische Erfolge zu verzeichnen waren. Da bekannt ist, daß die Leber bei Kranken mit Porphyria cutanea tarda aber weniger Eisen enthält als bei Hämochromatose, sind die Erfolge der Aderlässe, betrachtet man sie aus dem Gesichtspunkt des quantitativen Eisenentzugs, erklärbar, wenn auch nicht beweisend.

Die eigenen Ergebnisse mit Desferrioxamin haben nun gezeigt, daß pro Tag mit einer Eisenelimination unter 10 mg bei der Porphyria cutanea tarda zu rechnen ist. Die Durchschnittswerte liegen bei nur 2,94 mg. Ähnlich waren die Ergebnisse der kasuistischen Mitteilungen von HOLZMANN (19),

er fand Ausscheidungen unter 6 mg/Tag. Unterstellt man diese Zahlen, so müßte man, um die gleiche Eiseneliminierung, die ein Aderlaß von 1 Liter erzielt, über 80 Injektionen durchführen. Hieraus ergibt sich bei rein quantitativer Betrachtung, daß theoretisch mit einem wirksamen Effekt über den Eisenentzug erst nach langer Behandlungsdauer, frühestens nach einem Jahr, zu rechnen ist. Da aber nach SCHIRREN eine gesteigerte Eisenresorption über den Darm stattfindet, wird sich die Dauer der Behandlung noch zusätzlich verlängern.

Die Behandlungszeiträume von 3 Wochen bei den eigenen Patienten reichten nicht aus, um die Therapie am Patienten zu beurteilen. Die Behandlung wurde aber wegen der unzureichend ausgeschiedenen Eisenmengen nicht fortgeführt.

Unter der Aderlaßtherapie konnte jedoch bei Kranken mit Porphyria cutanea tarda neben subjektiven Besserungen auch objektiv eine eindeutige Verminderung der Porphyrinausscheidung, ein Abfall des Serumeisens bis zu 40-50 %, eine Besserung der Leberfunktion und eine geringere Lichtempfindlichkeit nachgewiesen werden. Auch 1 1/2 Jahre nach erfolgreicher Aderlaßbehandlung boten die Patienten noch klinische Besserungen.

Nach den vorgelegten eigenen Ergebnissen und den Erfahrungen von HOLZMANN (18) dürfte für die Behandlung der Porphyria cutanea tarda die Eisenentzugstherapie durch Desferrioxamin wenig erfolgversprechend, zumindest aber der Aderlaßtherapie unterlegen sein.

Z u s a m m e n f a s s u n g

In 181 Tagessammelharnen wurde die Eisenkonzentration vor und nach Desferrioxaminbehandlung bei Kranken mit Porphyria cutanea tarda sowie Kranken eines entsprechenden Vergleichskollektives bestimmt. Gleichzeitig mit den Eisenausscheidungen wurden die Harnporphyrine sowie die Serum-eisenwerte gemessen.

Die spontane Tagesausscheidung von Eisen im Harn betrug im Mittel 0,27 mg bei den Porphyrikern und 0,53 mg bei den Nicht-Porphyrikern. Dieser Unterschied ist nicht signifikant.

Unter Desferrioxamin stieg die Eisenelimination im Harn an. Mit einer Dosis von 500 bzw. 1000 mg Desferrioxamin wurden im Mittel Ausscheidungen um 3 mg, maximal 15,6 mg erreicht. Der letzte Wert ist von einem Nichtporphyriker.

Zwischen Kranken mit und ohne Porphyria cutanea tarda bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Innerhalb des Behandlungszeitraumes von ca. 3 Wochen blieb bei Kranken mit Porphyria cutanea tarda die Porphyrinausscheidung im Harn und der Serumeisenspiegel unbeeinflusst.

In der Diskussion sind einige Vorstellungen über die Pathogenese der Porphyria cutanea tarda dargelegt. Auf die engen Beziehungen zwischen Hämochromatose und Porphyria cutanea tarda wird hingewiesen.

Aufgrund der geringen Eisenausscheidungen im Harn unter Desferrioxamin und der daraus resultierenden langen Behandlungsdauer wird die Desferrioxamintherapie bei der Porphyria cutanea tarda als wenig erfolgversprechend ange-

sehen und nicht als Therapie empfohlen, im Gegensatz zur Aderlaßtherapie, der zwar auch noch keine hinreichende wissenschaftliche wohl aber eine klinisch empirische Begründung zuerkannt werden muß.

TABELLENANHANG

ÜBER EISENAUSSCHIEDUNGEN IM HARN

I. Eisenausscheidungen im Harn vor und unter Desferrioxamin-
behandlung bei Kranken mit Porphyria cutanea tarda.

Patient	Desferrioxamin- dosis in mg/die	Eisen im Harn in Gamma/Tag	Tag der Verabfol- gung <u>vor</u> Anwendung v. Desferrioxamin
G.	0	0	10
Serumeisen	0	0	9
212	0	0	8
Gamma%	0	0	7
	0	0	6
	0	0	5
	0	0	4
	0	420	3
	0	0	2
	0	0	1
			<u>nach</u> Desferrioxa- min
	500	5760	1
	500	4752	2
	500	4080	3
	1000	5356	4
	1000	4488	5
	1000	7291	6
	1000	4500	7
Ba.			
Serumeisen	0	600	3
189	0	236	2
Gamma%	0	0	1
	500	268	1
	500	1000	2
	500	820	3
	500	1400	4
	500	1656	5
	500	600	6
	500	336	7
	500	1456	8
	500	180	9

I. Eisenausscheidung im Harn vor und unter Desferrioxamin-
behandlung bei Kranken mit Porphyria cutanea tarda.

Patient	Desferrioxamin- dosis in mg/die	Eisen im Harn in Gamma/	Tag der Verabfolgung von Desferrioxamin
Bo	0	416	
Serumeisen	500	416	1
136	500	1710	2
Gamma%	500	952	3
	500	750	4
	500	1224	5
	500	800	6
	500	1564	7
=====			
K.	0	236	
Serumeisen	0	147	
342	0	648	
Gamma%	0	0	
	500	479	1
	500	6720	2
	500	1848	3
	500	4848	4
	500	5850	5
	500	5280	6
	500	4100	7
	500	2300	8
	500	1040	9
	500	3586	10
	500	2688	11
	500	6090	12
	500	1666	13
	500	2550	14
	500	5940	15
	500	7300	16
	500	3248	17
	500	1848	18
	500	4620	19
	500	1320	20
	500	4730	21

TABELLENANHANG

ÜBER EISENAUSSCHIEDUNG IM HARN

II. Eisenausscheidung im Harn vor und unter Desferrioxamin-
behandlung bei Kranken ohne Porphyria cutanea tarda.

Patient	Desferrioxamin- dosis i. mg/die	Eisen im Harn in Gamma/die	Tag der Verabfolgung von Desferrioxamin
Gr.	0	0	
Serumeisen	0	800	
266	0	2112	
Gamma%	0	0	
	0	1408	
	500	1920	1
	500	1824	2
	500	2704	3
	500	3584	4
	500	2595	5
	500	1768	6
	500	1444	7
	500	1978	8
	500	1978	9
	500	1840	10
	500	2960	11
	1000	1584	12
	1000	3808	13
	1000	4464	14
	1000	8832	15
	1000	5888	16
=====			
H.	0	0	
Serumeisen	0	0	
177	0	0	
Gamma%	0	0	
	0	0	
	0	0	
	0	0	
	0	0	
	0	0	
	0	0	
	500	600	1
	500	144	2
	1000	240	3
	1000	800	4

II. Eisenausscheidung im Harn vor und unter Desferrioxamin-
behandlung bei Kranken ohne Porphyria cutanea tarda.

Patient	Desferrioxamin- dosis in mg/die	Eisen im Harn in Gamma/die	Tag der Verabfolgung von Desferrioxamin
Sch.	0	672	
Serumeisen	0	768	
246	0	480	
Gamma%	0	400	
	500	1944	1
	500	2880	2
	500	792	3
	1000	4472	4
	1000	3552	5
	1000	1920	6
=====			
S.	0	0	
Serumeisen	0	0	
84			
Gamma%			
	500	600	1
	500	2584	2
=====			
N.	0	0	
Serumeisen	0	0	
46	0	717	
Gamma%	0	2240	
	0	785	
	0	0	
	0	544	
	0	240	
	0	0	
	0	0	
=====			
M.	0	1140	
Serumeisen	0	862	
120	0	1104	
Gamma%	0	653	
	0	1056	
=====			

TABELLENANHANG

ÜBER EISENAUSSCHIEDUNG IM HARN

II. Eisenausscheidung im Harn vor und unter Desferrioxamin-
behandlung bei Kranken ohne Porphyria cutanea tarda.

Patient	Desferrioxamin- dosis in mg/die	Eisen im Harn in Gamma/die	Tag der Verabfolgung von Desferrioxamin
P.	500	13680	1
Serumeisen	500	12960	2
	500	4664	3
287	500	10752	4
Gamma%	500	8256	5
	500	1064	6
	500	1760	7
	500	1276	8
	500	8200	9
	500	2640	10
	500	1892	11
	500	6624	12
	500	960	13
	500	9900	14
	500	4560	15
	500	9120	16
	500	1804	17

L i t e r a t u r

1. Beermann, H. u. Pastras, T.: Amer.J.med.Sci. 235,471, (1958)
2. Bickel, H.: Schweiz.Med.Wschr. 42, 1295, (1962)
3. Blumberg, A.: Schweiz.Med.Wschr. 42, 1300, (1962)
4. Brugsch, J., Brandt, H.H. u. Münch, O.: Acta Hepato-Splenologica 6, 350, (1960)
5. Brugsch, J., Brandt, H.H. u. Münch, O.: Acta Hepato-Splenologica 6, 354, (1960)
6. Brugsch, J., Brandt, H.H. u. Münch, O.: Acta Hepato-Splenologica 6, 355, (1960)
7. Brugsch, J., Brandt, H.H. u. Münch, O.: 6, 357, (1960)
8. Davis, W.D. u. Arrowsmith: J.Lab.a.Clin.Med. 39, 526, (1952)
9. Davis, W.D.: South.Med.J. 48, 901, (1955)
10. Dubin, I.M.: Amer.J.clin.Path. 25, 514, (1955)
11. Finch, C.A.: J.Clin.Invest. 28, 780, (1949)
12. Finch, C.A., Hegstedt, M., Kinney, T.D., Thomas, E., Rath, D., Haskins, D., Finch, S. u. Fluharty, R.G.: Blood 5, 983, (1950)
13. Hall, E.M. u. Butt, E.M.: Arch.Path. 6, 1, (1928)
14. Heilmeyer, L., Wöhler, F.: Dtsch.Med.Wschr. 52, 2665, (1962)
15. Heilmeyer, L.: Münch.Med.Wschr. 104, 157, (1962)
16. Heilmeyer, L., Wöhler, F.: Dtsch.Med.Wschr. 52, 2664, (1962)
17. Heilmeyer, L.: Arch.klin.exp.Derm. 219, 738, (1964)
18. Holzmann, H.: Med.Welt 1, 1078-1081, (1963)
19. Holzmann, H.: Med.Welt 1, 1079-1080, (1963)
20. Ippen, H.: Arch.klin.exp.Derm. 208, 223, (1959)
21. Ippen, H.: Arch.klin.exp.Derm. 209, 466, (1959)
22. Ippen, H.: Fortschr.d.Med. 20, 555/556, (1959)
23. Ippen, H.: Fortschr.d.Med. 20, 556, (1959)
24. Ippen, H.: Arch.klin.exp.Derm. 210, 252, (1960)
25. Ippen, H.: Arch.klin.exp.Derm. 210, 496, (1960)
26. Ippen, H.: Klin.Wschr. 38, 89, (1960)
27. Ippen, H. und Gehrman, G.: Klin.Wschr. 20, 1063, (1961)

28. Ippen, H.: Dtsch.Med.Wschr. 86, 127, (1961)
29. Ippen, H.: Materia Med. Nordmark XIII/11, 445, (1961)
30. Ippen, H.: Arch.klin.exp.Derm. 219, 863, (1964)
31. Kalk, H., Borchers, A. u. Wildhirt, E.: Med.Klin.
16, 691-693, (1958)
32. Mc Donald, G.A.: Haemochromatosis, C.C.Thomas-Verlag, Spring-
33. Moeschlin, S.: Schweiz.Med.Wschr. 42, 1295, (1962) } field/USA,
(1964)
34. Moeschlin, S.: Schweiz.Med.Wschr. 42, 1305, (1962)
35. Muirhead, E.E., Crass, C., Jones, F., Hill, J.M.:
Arch.int.Med. 83, 477, (1949)
36. Schirren, C., Strohmeier, G. u. Wehrmann, R.:
Dtsch.Med.Wschr. 91, 1344-1349, (1966)
37. Schirren, C.: Dtsch.Med.Wschr. 91, 1344, (1966)
38. Schmid, M.B.: Ergebn.allg.Path. path.Anat. 35, 105, (1940)
39. Schmid, R., Schwartz, S. u. Watson, C.J.: Acta
Hämatologica 10, 150, (1953)
40. Stich, W.: Klin.Wschr. 13, 689, (1959)
41. Stich, W.: Münch.Med.Wschr. 101, 514, (1959)
42. Strohmeier, G. u. Schirren, C.: Verh.dtsch.Ges.inn.Med.
70, 639, (1967)
43. Tripod, J.: Schweiz.Med.Wschr. 42, 1301, (1962)
44. Waldenström, J.: Nord.Med. 62, 1443, (1959)
45. Wöhler, F.: Med.Klin. 32, 1370, (1962)

LEBENS LAUF

Am 12. Oktober 1933 wurde ich in Frankfurt/Main als Sohn des jetzigen Ingenieurs Paul Hünewaldt und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Sperling, geboren.

Ich besuchte von 1940-1944 die Volksschule und bestand nach neunjähriger Oberschule bzw. Realgymnasium das Abitur im April 1954 in Frankfurt am Main.

Nach dem Studium von Chemie und Medizin an den Universitäten Frankfurt/Main, Würzburg und Erlangen legte ich am 23. März 1965 vor dem Prüfungsausschuß der Universität Erlangen-Nürnberg mein medizinisches Staatsexamen mit Erfolg ab.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich auf chirurgischen, gynäkologischen, inneren und neurologisch-psychiatrischen Abteilungen. Ich erhielt im Juli 1967 die ärztliche Bestallung.

Danach war ich bis zum 30. Juli 1968 als Assistenzarzt auf der neurologisch-psychiatrischen Abteilung des Landeskrankenhauses Sigmaringen tätig.

Seit dem 1. August 1968 bin ich als Assistent an der Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Bayreuth.



LUDWIG MÖLLER
BUCH- UND FOTODRUCK
ERLANGEN · FAHRSTR. 5